



⑯ BUNDESREPUBLIK  
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES  
PATENT- UND  
MARKENAMT

⑯ ⑫ Offenlegungsschrift  
⑯ ⑯ DE 101 04 095 A 1

⑯ Int. Cl.<sup>7</sup>:  
A 61 K 31/519

DE 101 04 095 A 1

⑯ ⑯ Aktenzeichen: 101 04 095.4  
⑯ ⑯ Anmeldetag: 31. 1. 2001  
⑯ ⑯ Offenlegungstag: 1. 8. 2002

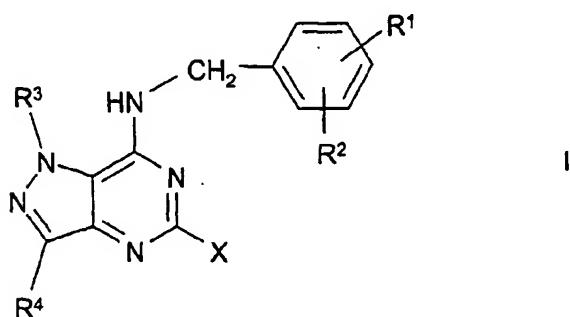
⑯ ⑯ Anmelder:  
Merck Patent GmbH, 64293 Darmstadt, DE

⑯ ⑯ Erfinder:  
Eggenweiler, Hans-Michael, Dr., 64331 Weiterstadt, DE; Eiermann, Volker, Dr., 63322 Rödermark, DE; Schelling, Pierre, Dr., 64367 Mühlthal, DE

**Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen**

⑯ ⑯ Pharmazeutische Formulierung enthaltend Pyrazolo [4,3-d]pyrimidine und Nitrate

⑯ ⑯ Pharmazeutische Zubereitung, enthaltend mindestens  
eine Verbindung der Formel I

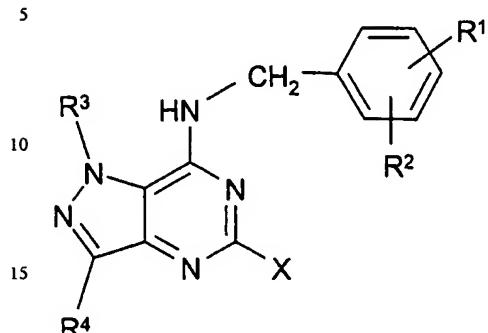


worin  
R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> und X die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben, sowie deren physiologisch unbedenklichen Salze und/oder Solvate und mindestens ein Nitrat zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Angina, Bluthochdruck, pulmonalem Hochdruck, congestivem Herzversagen (CHF), chronischer obstruktiver pulmonaler Krankheit (COPD), Cor pulmonale, Rechtsherzinsuffizienz, Atherosklerose, Bedingungen verminderter Durchgängigkeit der Herzgefäße, peripheren vaskulären Krankheiten, Schlaganfall, Bronchitis, allergischem Asthma, chronischem Asthma, allergischer Rhinitis, Glaucom, Irritable Bowel Syndrome, Tumoren, Niereninsuffizienz und Leberzirrhose.

DE 101 04 095 A 1

## Beschreibung

[0001] Die Erfindung betrifft pharmazeutische Formulierungen enthaltend mindestens einen Phosphodiesterase V-Hemmer der Formel I



worin

R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> jeweils unabhängig voneinander H, A, OH, OA oder Hal,  
 R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> zusammen auch Alkylen mit 3-5 C-Atomen, -O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>2</sub>-, -O-CH<sub>2</sub>-O- oder -O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O-,  
 R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> jeweils unabhängig voneinander H oder A,  
 X einfach durch R<sup>8</sup> substituiertes R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> oder R<sup>7</sup>,  
 R<sup>5</sup> lineares oder verzweigtes Alkylen mit 1-10 C-Atomen, worin eine oder zwei CH<sub>2</sub>-Gruppen durch -CH=CH-Gruppen,  
 O, S oder SO ersetzt sein können,  
 R<sup>6</sup> Cycloalkyl oder Cycloalkylalkylen mit 5-12 C-Atomen,  
 R<sup>7</sup> Phenyl oder Phenylmethyl,  
 R<sup>8</sup> COOH, COOA, CONH<sub>2</sub>, CONHA, CON(A)<sub>2</sub> oder CN,  
 A Alkyl mit 1 bis 6 C-Atomen und  
 Hal F, Cl, Br oder I

bedeuten,

und/oder deren physiologisch unbedenklichen Salze und/oder Solvate und mindestens ein Nitrat zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Angina, Bluthochdruck, pulmonalem Hochdruck, congestivem Herzversagen (CHF), chronischer obstruktiver pulmonaler Krankheit (COPD), Cor pulmonale, Rechtsherzinsuffizienz, Atherosklerose, Bedingungen verminderter Durchgängigkeit der Herzgefäße, peripheren vaskulären Krankheiten, Schlaganfall, Bronchitis, allergischem Asthma, chronischem Asthma, allergischer Rhinitis, Glaucom, Irritable Bowel Syndrome, Tumoren, Niereninsuffizienz und Leberzirrhose.

[0002] Pharmazeutische Formulierungen bestehend aus anderen Phosphodiesterase V(PDE V)-Hemmern zusammen mit einem Nitrat sind in der WO 00/15228 beschrieben.

[0003] Die bekannte Kontraindikation der Gabe von Nitraten bei gleichzeitiger Einnahme von PDE V-Hemmern bei der Indikation erktile Dysfunktion ist z. B. in der WO 00/10542 beschrieben. Gleichzeitig wird dort jedoch offenbart, daß Nitrate als antianginöse Mittel verabreicht werden können, obwohl gleichzeitig Phosphodiesterase V-Hemmer zur Behandlung erktiler Dysfunktion eingesetzt werden.

[0004] Weiter werden dort pharmazeutische Zubereitungen beschrieben, die sowohl ein Nitrat als auch einen Phosphodiesterasehemmer enthalten, zur Anwendung in der Therapie erktiler Dysfunktion und/oder in der Therapie von Herz-/Kreislauferkrankungen bei gleichzeitigem Vorliegen der jeweils anderen Indikation.

[0005] Der Erfindung lag die Aufgabe zugrunde, neue Arzneimittel in Form von pharmazeutischen Zubereitungen zur Verfügung zu stellen, die bessere Eigenschaften besitzen als bekannte, für die gleichen Zwecke verwendbare Arzneimittel.

[0006] Diese Aufgabe wurde durch das Auffinden der neuen Zubereitung gelöst.

[0007] Die Verbindungen der Formel I und ihre Salze zeigen bei guter Verträglichkeit sehr wertvolle pharmakologische Eigenschaften besitzen. Insbesondere zeigen sie eine spezifische Inhibition der cGMP-Phosphodiesterase (PDE V).

[0008] Chinazoline mit cGMP-Phosphodiesterase hemmender Aktivität sind z. B. in J. Med. Chem. 36, 3765 (1993) und ibid. 37, 2106 (1994) beschrieben.

[0009] Die biologische Aktivität der Verbindungen der Formel I kann nach Methoden bestimmt werden, wie sie z. B. in der WO 93/06104 beschrieben sind.

[0010] Die Affinität der erfundungsgemäßen Verbindungen für cGMP- und cAMP-Phosphodiesterase wird durch die Ermittlung ihrer IC<sub>50</sub>-Werte (Konzentration des Inhibitors, die benötigt wird, um eine 50%ige Inhibition der Enzymaktivität zu erreichen) bestimmt.

[0011] Zur Durchführung der Bestimmungen können nach bekannten Methoden isolierte Enzyme verwendet werden (z. B. W. J. Thompson et al., Biochem. 1971, 10, 311). Zur Durchführung der Versuche kann eine modifizierte "batch"-Methode von W. J. Thompson und M. M. Appleman (Biochem. 1979, 18, 5228) angewendet werden.

[0012] Die Verbindungen eignen sich daher zur Behandlung von Erkrankungen des Herz-Kreislaufsystems, insbesondere der Herzinsuffizienz und zur Behandlung und/oder Therapie von Potenzstörungen (erktile Dysfunktion).

[0013] Die Verwendung von substituierten Pyrazolopyrimidinonen zur Behandlung von Impotenz ist z. B. in der WO 94/28902 beschrieben.

[0014] Die Verbindungen sind wirksam als Inhibitoren der Phenylephrin-induzierten Kontraktionen in Corpus cavernosum-Präparationen von Hasen. Diese biologische Wirkung kann z. B. nach der Methode nachgewiesen werden, die

# DE 101 04 095 A 1

von F. Holmquist et al. in J. Urol., 150, 1310–1315 (1993) beschrieben wird.

[0015] Die Inhibition der Kontraktion, zeigt die Wirksamkeit der erfindungsgemäßen Verbindungen zur Therapie und/oder Behandlung von Potenzstörungen.

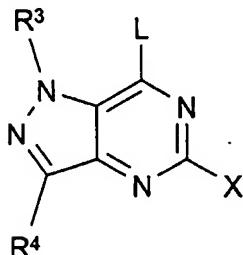
5

[0016] Die Wirksamkeit der erfindungsgemäßen pharmazeutischen Formulierungen insbesondere zur Behandlung von pulmonalem Hochdruck kann nachgewiesen werden, wie von E. Braunwald beschrieben in Heart Disease 5<sup>th</sup> edition, WB Saunders Company, 1997, chapter 6: Cardiac catheterization 177–200.

[0017] Die Verbindungen der Formel I können als Arzneimittelwirkstoffe in der Human- und Veterinärmedizin eingesetzt werden. Ferner können sie als Zwischenprodukte zur Herstellung weiterer Arzneimittelwirkstoffe eingesetzt werden.

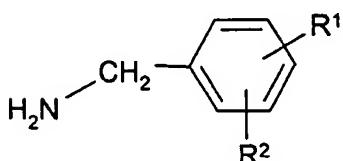
[0018] Die Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1 sowie deren Salze werden durch ein Verfahren hergestellt, dadurch gekennzeichnet, daß man 10

a) eine Verbindung der Formel II



15

worin  
 $R^3$ ,  $R^4$  und  $X$  die angegebenen Bedeutungen haben,  
 und  $L$  Cl, Br, OH,  $SC\bar{H}_3$  oder eine reaktionsfähige veresterte OH-Gruppe  
 bedeutet,  
 mit einer Verbindung der Formel III



20

25

30

35

worin  
 $R^1$  und  $R^2$  die angegebenen Bedeutungen haben,  
 umsetzt,  
 oder

b) in einer Verbindung der Formel I einen Rest  $X$  in einen anderen Rest  $X$  umwandelt, indem man z. B. eine Estergruppe zu einer COOH-Gruppe hydrolysiert oder eine COOH-Gruppe in ein Amid oder in eine Cyangruppe umwandelt

40

45

und/oder daß man eine Verbindung der Formel I in eines ihrer Salze überführt.

[0019] Unter Solvaten der Verbindungen der Formel I werden Anlagerungen von inerten Lösungsmittelmolekülen an die Verbindungen der Formel I verstanden, die sich aufgrund ihrer gegenseitigen Anziehungschaft ausbilden. Solvate sind z. B. Mono- oder Dihydrate oder Alkoholate.

50

[0020] Vor- und nachstehend haben die Reste  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$ ,  $R^8$ ,  $X$  und  $L$  die bei den Formeln I, II und III angegebenen Bedeutungen, sofern nicht ausdrücklich etwas anderes angegeben ist.

55

$A$  bedeutet Alkyl mit 1–6 C-Atomen.

In den vorstehenden Formeln ist Alkyl vorzugsweise unverzweigt und hat 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 C-Atome und bedeutet vorzugsweise Methyl, Ethyl oder Propyl, weiterhin bevorzugt Isopropyl, Butyl, Isobutyl, sek.-Butyl oder tert.-Butyl, aber auch n-Pentyl, Neopentyl, Isopentyl oder Hexyl.

55

$X$  bedeutet einen einfach durch  $R^7$  substituierten  $R^5$ -,  $R^6$ - oder  $R^7$ -Rest.

60

$R^5$  bedeutet einen linearen oder verzweigten Alkylenrest mit 1–10 C-Atomen, wobei der Alkylenrest vorzugsweise z. B. Methylen, Ethylen, Propylen, Isopropylen, Butylen, Isobutyl, sek.-Butylen, Pentylen, 1-, 2- oder 3-Methylbutylen, 1,1-, 1,2- oder 2,2-Dimethylpropylen, 1-Ethylpropylen, Hexylen, 1-, 2-, 3- oder 4-Methylpentylen, 1,1-, 1,2-, 1,3-, 2,2-, 2,3- oder 3,3-Dimethylbutylen, 1- oder 2-Ethylbutylen, 1-Ethyl-1-methylpropylen, 1-Ethyl-2-methylpropylen, 1,1,2- oder 1,2,2-Trimethylpropylen, lineares oder verzweigtes Heptylen, Octylen, Nonylen oder Decylen bedeutet.

65

$R^5$  bedeutet ferner z. B. But-2-en-ylen oder Hex-3-en-ylen.

Vorzugsweise kann eine  $CH_2$ -Gruppe in  $R^5$  durch Sauerstoff ersetzt sein. Ganz besonders bevorzugt ist Ethylen, Propylen, Butylen oder  $CH_2-O-CH_2$ .

65

$R^6$  bedeutet Cycloalkylalkylen mit 5–12 C-Atomen, vorzugsweise z. B. Cyclopentylmethylen, Cyclohexylmethylen, Cyclohexylethylen, Cyclohexylpropylen oder Cyclohexylbutylen.

$R^6$  bedeutet auch Cycloalkyl mit vorzugsweise mit 5–7 C-Atomen. Cycloalkyl bedeutet z. B. Cyclopentyl, Cyclohexyl oder Cycloheptyl.

# DE 101 04 095 A 1

Hal bedeutet vorzugsweise F, Cl oder Br, aber auch I.

[0021] Die Reste R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> können gleich oder verschieden sein und stehen vorzugsweise in der 3- oder 4-Position des Phenylrings. Sie bedeuten beispielsweise jeweils unabhängig voneinander H, Alkyl, OH, F, Cl, Br oder I oder zusammen Alkylen, wie z. B. Propylen, Butylen oder Pentylen, ferner Ethylenoxy, Methylendioxy oder Ethyldioxy. Bevorzugt stehen sie auch jeweils für Alkoxy, wie z. B. für Methoxy, Ethoxy oder Propoxy.

[0022] Der Rest R<sup>8</sup> bedeutet vorzugsweise z. B. COOH, COOA wie z. B. COOCH<sub>3</sub> oder COOC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, CONH<sub>2</sub>, CON(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, CONHCH<sub>3</sub> oder CN, insbesondere aber COOH oder COOA.

[0023] Für die gesamte Erfindung gilt, daß sämtliche Reste, die mehrfach auftreten, gleich oder verschieden sein können, d. h. unabhängig voneinander sind.

[0024] Gegenstand der Erfindung sind insbesondere solche pharmazeutischen Formulierungen enthaltend ein Nitrat und mindestens eine Verbindung der Formel I, in denen mindestens einer der genannten Reste eine der vorstehend angegebenen bevorzugten Bedeutungen hat. Einige bevorzugte Gruppen von Verbindungen können durch die folgenden Teilformeln Ia bis If ausgedrückt werden, die der Formel I entsprechen und worin die nicht näher bezeichneten Reste die bei der Formel I angegebene Bedeutung haben, worin jedoch

in Ia X durch COOH, COOA, CONH<sub>2</sub>, CONA<sub>2</sub>, CONHA oder CN substituiertes R<sup>5</sup>, Phenyl oder Phenylmethyl bedeutet;

in Ib R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> zusammen Alkylen mit 3-5 C-Atomen, -O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, -O-CH<sub>2</sub>-O- oder -O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O,

X durch COOH, COOA, CONH<sub>2</sub>, CONA<sub>2</sub>, CONHA oder CN substituiertes R<sup>5</sup>, Phenyl oder Phenylmethyl bedeuten;

in Ic R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> jeweils unabhängig voneinander H, A, OH, OA oder Hal,

20 R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> zusammen auch Alkylen mit 3-5 C-Atomen, -O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, -O-CH<sub>2</sub>-O- oder -O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O,

X durch COOH, COOA, CONH<sub>2</sub>, CONA<sub>2</sub>, CONHA oder CN substituiertes R<sup>5</sup>, Phenyl oder Phenylmethyl bedeuten;

in Id R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> jeweils unabhängig voneinander H, A, OH, OA oder Hal,

R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> zusammen auch Alkylen mit 3-5 C-Atomen, -O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, -O-CH<sub>2</sub>-O- oder -O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O,

X einfach durch R<sup>8</sup> substituiertes Alkylen mit 2-5 C-Atomen, Cyclohexyl, Phenyl oder Phenylmethyl,

25 R<sup>3</sup> Alkyl mit 1-6 C-Atomen,

R<sup>4</sup> Alkyl mit 1-6 C-Atomen,

R<sup>8</sup> COOH oder COOA,

A Alkyl mit 1 bis 6 C-Atomen,

Hal F, Cl, Br oder I bedeuten;

30 in Ie R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> jeweils unabhängig voneinander H, A, OH, OA oder Hal,

R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> zusammen auch Alkylen mit 3-5 C-Atomen, -O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, -O-CH<sub>2</sub>-O- oder -O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O,

R<sup>3</sup> Alkyl mit 1-6 C-Atomen,

R<sup>4</sup> Alkyl mit 1-6 C-Atomen,

X -(CH<sub>2</sub>)<sub>2-5</sub>-R<sup>8</sup>, 4-R<sup>8</sup>-Cyclohexyl, 4-R<sup>8</sup>-Phenyl oder 4-(R<sup>8</sup>-Methyl)-phenyl.

35 in If R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> jeweils unabhängig voneinander H, A, OH, OA oder Hal,

R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> zusammen auch Alkylen mit 3-5 C-Atomen, -O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, -O-CH<sub>2</sub>-O- oder -O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O,

R<sup>3</sup> Alkyl mit 1-6 C-Atomen,

R<sup>4</sup> Alkyl mit 1-6 C-Atomen,

X -(CH<sub>2</sub>)<sub>2-5</sub>-R<sup>8</sup>, worin eine CH<sub>2</sub>-Gruppe durch O ersetzt sein kann, 4-R<sup>8</sup>-Cyclohexyl, 4-R<sup>8</sup>-Phenyl oder 4-(R<sup>8</sup>-Methyl)-phenyl,

40 R<sup>8</sup> COOH oder COOA.

[0025] Gegenstand der Erfindung ist vorzugsweise eine Formulierung enthaltend [7-(3-Chloro-4-methoxy-benzylamino)-1-methyl-3-propyl-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-ylmethoxy]-essigsäure sowie dessen physiologisch unbedenklichen Salze und/oder Solvate und ein Nitrat. Bevorzugt ist neben der freien Säure das Ethanolaminsalz.

45 [0026] Bevorzugt sind Nitrato ausgewählt aus der Gruppe Pentaerythritoltetra-, Pentaerythritoltri-, Pentaerythritoldi-, Pentaerythritolmononitrat, Isosorbidmononitrat, Isosorbiddinitrat, Glyceroltrinitrat.

[0027] Bevorzugt sind besonders Nitrato ausgewählt aus der Gruppe Pentaerythritoltetranitrat, Isosorbidmononitrat, Isosorbiddinitrat, Glyceroltrinitrat, ganz besonders bevorzugt ist Pentaerythritoltetranitrat.

50 [0028] Die Verbindungen der Formel I und auch die Ausgangsstoffe zu ihrer Herstellung werden im übrigen nach an sich bekannten Methoden hergestellt, wie sie in der Literatur (z. B. in den Standardwerken wie Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart), beschrieben sind, und zwar unter Reaktionsbedingungen, die für die genannten Umsetzungen bekannt und geeignet sind. Dabei kann man auch von an sich bekannten, hier nicht näher erwähnten Varianten Gebrauch machen.

[0029] In den Verbindungen der Formeln II oder III haben R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> und X die angegebenen Bedeutungen, insbesondere die angegebenen bevorzugten Bedeutungen.

[0030] Falls L eine reaktionsfähige veresterte OH-Gruppe bedeutet, so ist diese vorzugsweise Alkylsulfonyloxy mit 1-6 C-Atomen (bevorzugt Methylsulfonyloxy) oder Arylsulfonyloxy mit 6-10 C-Atomen (bevorzugt Phenyl- oder p-Tolylsulfonyloxy, ferner auch 2-Naphthalinsulfonyloxy).

[0031] Die Verbindungen der Formel I können vorzugsweise erhalten werden, indem man Verbindungen der Formel II mit Verbindungen der Formel III umsetzt.

[0032] Die Ausgangsstoffe können, falls erwünscht, auch in situ gebildet werden, so daß man sie aus dem Reaktionsgemisch nicht isoliert, sondern sofort weiter zu den Verbindungen der Formel I umsetzt.

[0033] Andererseits ist es möglich, die Reaktion stufenweise durchzuführen.

[0034] Die Ausgangsverbindungen der Formel II und III sind in der Regel bekannt. Sind sie nicht bekannt, so können sie nach an sich bekannten Methoden hergestellt werden.

[0035] Verbindungen der Formel II können nach literaturbekannten Methoden z. B. aus 4-Amino-3-alkoxycarbonylpyrazolen durch Cyclisierung mit Nitrilen und nachfolgender Umsetzung der Cyclisierungsprodukte mit Phosphoroxychlorid hergestellt werden (analog zu Houben Weyl E9b/2).

[0036] Im einzelnen erfolgt die Umsetzung der Verbindungen der Formel II mit den Verbindungen der Formel III in Gegenwart oder Abwesenheit eines inerten Lösungsmittels bei Temperaturen zwischen etwa -20 und etwa 150°, vorzugsweise zwischen 20 und 100°.

5

[0037] Der Zusatz eines säurebindenden Mittels, beispielsweise eines Alkali- oder Erdalkalimetall-hydroxids, -carbonats oder -bicarbonats oder eines anderen Salzes einer schwachen Säure der Alkali- oder Erdalkalimetalle, vorzugsweise des Kaliums, Natriums oder Calciums, oder der Zusatz einer organischen Base wie Triethylamin, Dimethylamin, Pyridin oder Chinolin oder eines Überschusses der Aminkomponente kann günstig sein.

10

[0038] Als inerte Lösungsmittel eignen sich z. B. Kohlenwasserstoffe wie Hexan, Petrolether, Benzol, Toluol oder Xylool; chlorierte Kohlenwasserstoffe wie Trichlorethylen, 1,2-Dichlorethan, Tetrachlorkohlenstoff, Chloroform oder Dichlormethan; Alkohole wie Methanol, Ethanol, Isopropanol, n-Propanol, n-Butanol oder tert.-Butanol; Ether wie Diethylether, Diisopropylether, Tetrahydrofuran (THF) oder Dioxan; Glykolether wie Ethylenglykolmonomethyl- oder -monoethylether (Methylglykol oder Ethylglykol), Ethylenglykoldimethylether (Diglyme); Ketone wie Aceton oder Butanon; Amide wie Acetamid, Dimethylacetamid, N-Methylpyrrolidon oder Dimethylformamid (DMF); Nitrile wie Acetonitril; Sulfoxide wie Dimethylsulfoxid (DMSO); Nitroverbindungen wie Nitromethan oder Nitrobenzol; Ester wie Ethylacetat oder Gemische der genannten Lösungsmittel.

15

[0039] Es ist ferner möglich, in einer Verbindung der Formel I einen Rest X in einen anderen Rest X umzuwandeln, z. B. indem man einen Ester oder eine Cyangruppe zu einer COOH-Gruppe hydrolysiert.

10

[0040] Estergruppen können z. B. mit NaOH oder KOH in Wasser, Wasser-THF oder Wasser-Dioxan bei Temperaturen zwischen 0 und 100° verseift werden.

15

[0041] Carbonsäuren können z. B. mit Thionylchlorid in die entsprechenden Carbonsäurechloride und diese in Carbonsäureamide umgewandelt werden. Durch Wasserabspaltung in bekannter Weise erhält man aus diesen Carbonitrite.

20

[0042] Eine Säure der Formel I kann mit einer Base in das zugehörige Säureadditionssalz übergeführt werden, beispielsweise durch Umsetzung äquivalenter Mengen der Säure und der Base in einem inerten Lösungsmittel wie Ethanol und anschließendes Eindampfen. Für diese Umsetzung kommen insbesondere Basen in Frage, die physiologisch unbedenkliche Salze liefern.

25

[0043] So kann die Säure der Formel I mit einer Base (z. B. Natrium- oder Kaliumhydroxid oder -carbonat) in das entsprechende Metall-, insbesondere Alkalimetall- oder Erdalkalimetall-, oder in das entsprechende Ammoniumsalz umgewandelt werden.

30

[0044] Für diese Umsetzung kommen insbesondere auch organische Basen in Frage, die physiologisch unbedenkliche Salze liefern, wie z. B. Ethanolamin.

35

[0045] Andererseits kann eine Base der Formel I mit einer Säure in das zugehörige Säureadditionssalz übergeführt werden, beispielsweise durch Umsetzung äquivalenter Mengen der Base und der Säure in einem inerten Lösungsmittel wie Ethanol und anschließendes Eindampfen. Für diese Umsetzung kommen insbesondere Säuren in Frage, die physiologisch unbedenkliche Salze liefern. So können anorganische Säuren verwendet werden, z. B. Schwefelsäure, Salpetersäure, Halogenwasserstoffsäuren wie Chlorwasserstoffsäure oder Bromwasserstoffsäure, Phosphorsäuren wie Orthophosphorsäure, Sulfaminsäure, ferner organische Säuren, insbesondere aliphatische, alicyclische, araliphatische, aromatische oder heterocyclische ein- oder mehrbasige Carbon-, Sulfon- oder Schwefelsäuren, z. B. Ameisensäure, Essigsäure, Propionsäure, Pivalinsäure, Diethylessigsäure, Malonsäure, Bernsteinsäure, Pimelinsäure, Fumarsäure, Maleinsäure, Milchsäure, Weinsäure, Äpfelsäure, Citronensäure, Gluconsäure, Ascorbinsäure, Nicotinsäure, Isonicotinsäure, Methan- oder Ethansulfosäure, Ethandisulfosäure, 2-Hydroxyethansulfosäure, Benzolsulfosäure, p-Toluolsulfosäure, Naphthalin-mono- und -disulfosäuren, Laurylschwefelsäure. Salze mit physiologisch nicht unbedenklichen Säuren, z. B. Pikrate, können zur Isolierung und/oder Aufreinigung der Verbindungen der Formel I verwendet werden.

40

[0046] Gegenstand der Erfahrung sind ferner pharmazeutische Formulierungen enthaltend mindestens eine Verbindung der Formel I und/oder eines ihrer physiologisch unbedenklichen Salze und mindestens ein Nitrat sowie enthaltend einen oder mehrere Träger- und/oder Hilfsstoffe.

45

[0047] Die Herstellung der pharmazeutischen Zubereitungen geschieht insbesondere auf nicht-chemischem Wege. Hierbei werden die Wirkstoffe zusammen mit mindestens einem festen, flüssigen und/oder halbflüssigen Träger- oder Hilfsstoff in eine geeignete Dosierungsform gebracht werden.

50

[0048] Diese Zubereitungen können als Arzneimittel in der Human- oder Veterinärmedizin verwendet werden. Als Trägerstoffe kommen organische oder anorganische Substanzen in Frage, die sich für die enterale (z. B. orale), parenterale oder topische Applikation eignen und mit den neuen Verbindungen nicht reagieren, beispielsweise Wasser, pflanzliche Öle, Benzylalkohole, Alkylglykole, Polyethylenglykole, Glycerintriacetat, Gelatine, Kohlehydrate wie Lactose oder Stärke, Magnesiumstearat, Talk, Vaseline. Zur oralen Anwendung dienen insbesondere Tabletten, Pillen, Dragees, Kapseln, Pulver, Granulat, Sirupe, Säfte oder Tropfen, zur rektalen Anwendung Suppositorien, zur parenteralen Anwendung Lösungen, vorzugsweise ölige oder wässrige Lösungen, ferner Suspensionen, Emulsionen oder Implantate, für die topische Anwendung Salben, Cremes oder Puder. Die neuen Verbindungen können auch lyophilisiert und die erhaltenen Lyophilisate z. B. zur Herstellung von Injektionspräparaten verwendet werden. Die angegebenen Zubereitungen können sterilisiert sein und/oder Hilfsstoffe wie Gleit-, Konservierungs-, Stabilisierungs- und/oder Netzmittel, Emulgatoren, Salze zur Beeinflussung des osmotischen Druckes, Puffersubstanzen, Farb-, Geschmacks- und/oder mehrere weitere Wirkstoffe enthalten, z. B. ein oder mehrere Vitamine. Sie können ferner als Nasensprays verabreicht werden.

55

[0049] Dabei werden die Substanzen in der Regel vorzugsweise in Dosierungen zwischen etwa 1 und 500 mg, insbesondere zwischen 5 und 100 mg pro Dosierungseinheit verabreicht. Die tägliche Dosierung liegt vorzugsweise zwischen etwa 0,02 und 10 mg/kg Körpergewicht. Die spezielle Dosis für jeden Patienten hängt jedoch von den verschiedensten Faktoren ab, beispielsweise von der Wirksamkeit der eingesetzten speziellen Verbindung, vom Alter, Körpergewicht, allgemeinen Gesundheitszustand, Geschlecht, von der Kost, vom Verabreichungszeitpunkt und -weg, von der Ausscheidungsgeschwindigkeit, Arzneistoffkombination und Schwere der jeweiligen Erkrankung, welcher die Therapie gilt. Die orale Applikation ist bevorzugt.

60

[0050] Gegenstand der Erfahrung ist insbesondere die Verwendung der erfindungsgemäßen Formulierungen zur Her-

# DE 101 04 095 A 1

stellung eines Arzneimittels zur Behandlung von pulmonalem Hochdruck, congestivem Herzversagen (CHF), chronischer obstruktiver pulmonaler Krankheit (COPD), Cor pulmonale und/oder Rechtsherzinsuffizienz.

[0051] Die Bestandteile der neuen pharmazeutischen Zubereitung werden vorzugsweise kombiniert verabreicht. Sie können aber auch einzeln gleichzeitig oder aufeinanderfolgend verabreicht werden.

5 [0052] Gegenstand der Erfindung ist auch ein Set (Kit), bestehend aus getrennten Packungen von

(a) einer wirksamen Menge an [7-(3-Chloro-4-methoxy-benzylamino)-1-methyl-3-propyl-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-ylmethoxy]-essigsäure, Ethanolaminsalz und  
(b) einer wirksamen Menge eines Nitrats.

10

[0053] Gegenstand der Erfindung ist insbesondere ein Set (Kit), bestehend aus getrennten Packungen von

(a) einer wirksamen Menge an [7-(3-Chloro-4-methoxy-benzylamino)-1-methyl-3-propyl-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-ylmethoxy]-essigsäure, Ethanolaminsalz und  
15 (b) einer wirksamen Menge eines Nitrats,

zur Behandlung von pulmonalem Hochdruck, congestivem Herzversagen (CHF), chronischer obstruktiver pulmonaler Krankheit (COPD), Cor pulmonale und/oder Rechtsherzinsuffizienz.

20

[0054] Das Set enthält geeignete Behälter, wie Schachteln oder Kartons, individuelle Flaschen, Beutel oder Ampullen. Das Set kann z. B. separate Ampullen enthalten, in denen jeweils eine wirksame Menge an [7-(3-Chloro-4-methoxy-benzylamino)-1-methyl-3-propyl-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-ylmethoxy]-essigsäure, Ethanolaminsalz und des Nitrats gelöst oder in lyophylisierter Form vorliegt.

25

[0055] Vor- und nachstehend sind alle Temperaturen in °C angegeben. In den nachfolgenden Beispielen bedeutet "übliche Aufarbeitung": Man gibt, falls erforderlich, Wasser hinzu, stellt, falls erforderlich, je nach Konstitution des Endprodukts auf pH-Werte zwischen 2 und 10 ein, extrahiert mit Ethylacetat oder Dichlormethan, trennt ab, trocknet die organische Phase über Natriumsulfat, dampft ein und reinigt durch Chromatographie an Kieselgel und/oder durch Kristallisation.

Massenspektrometrie (MS):

EI (Elektronenstoß-Ionisation)  $M^+$

30

FAB (Fast Atom Bombardment)  $(M + H)^+$

## Beispiel 1

35

[0056] 3 g 3-[7-Chlor-1-methyl-3-propyl-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-yl]-propionsäuremethylester und 1,9 g 3-Chlor-4-methoxybenzylamin ("A") in 50 ml Dimethylformamid (DMF) werden in Gegenwart von Kaliumcarbonat 12 Stunden bei 60° gerührt. Nach Filtration wird das Lösungsmittel entfernt und wie üblich aufgearbeitet. Man erhält 4,6 g 3-[7-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-1-methyl-3-propyl-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-yl]-propionsäuremethylester als farbloses Öl.

[0057] Analog erhält man durch Umsetzung von "A"

40

mit 2-[7-Chlor-1-methyl-3-propyl-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-yl]-essigsäuremethylester  
2-[7-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-1-methyl-3-propyl-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-yl]-essigsäuremethylester.

[0058] Analog erhält man durch Umsetzung von 3,4-Methylendioxybenzylamin

mit 3-[7-Chlor-1-methyl-3-propyl-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-yl]-propionsäuremethylester  
3-[7-(3,4-Methylendioxy-benzylamino)-1-methyl-3-propyl-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-yl]-propionsäuremethylester.

45

[0059] Analog erhält man durch Umsetzung von "A"

mit 4-[7-Chlor-1-methyl-3-propyl-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-yl]-buttersäuremethylester  
4-[7-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-1-methyl-3-propyl-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-yl]-buttersäuremethylester.

50

[0060] Analog erhält man durch Umsetzung von 3,4-Methylendioxybenzylamin  
mit 4-[7-Chlor-1-methyl-3-propyl-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-yl]-buttersäuremethylester  
4-[7-(3,4-Methylendioxy-benzylamino)-1-methyl-3-propyl-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-yl]-buttersäuremethylester.

[0061] Analog erhält man durch Umsetzung von "A"

mit 5-[7-Chlor-1-methyl-3-propyl-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-yl]-valeriansäuremethylester  
5-[7-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-1-methyl-3-propyl-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-yl]-valeriansäuremethylester.

55

[0062] Analog erhält man durch Umsetzung von 3,4-Methylendioxybenzylamin

mit 5-[7-Chlor-1-methyl-3-propyl-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-yl]-valeriansäuremethylester  
5-[7-(3,4-Methylendioxy-benzylamino)-1-methyl-3-propyl-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-yl]-valeriansäuremethylester.

60

[0063] Analog erhält man durch Umsetzung von "A"

mit 7-[7-Chlor-1-methyl-3-propyl-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-yl]-heptansäuremethylester  
7-[7-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-1-methyl-3-propyl-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-yl]-heptansäuremethylester.

[0064] Analog erhält man durch Umsetzung von 3,4-Methylendioxybenzylamin

65

mit 7-[7-Chlor-1-methyl-3-propyl-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-yl]-heptansäuremethylester  
7-[7-(3,4-Methylendioxy-benzylamino)-1-methyl-3-propyl-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-yl]-heptansäuremethylester.

[0065] Analog erhält man durch Umsetzung von "A"

# DE 101 04 095 A 1

mit 2-[4-(7-Chlor-1-methyl-3-propyl-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-yl)-cyclohex-1-yl]-essigsäuremethylester  
 2-[4-(7-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-1-methyl-3-propyl-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-yl)-cyclohexyl-1-yl]-  
 essigsäuremethylester.

[0066] Analog erhält man durch Umsetzung von 3,4-Methylendioxybenzylamin mit 2-[4-(7-Chlor-1-methyl-3-propyl-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-yl)-cyclohex-1-yl]-essigsäuremethylester 5  
 2-[4-(7-(3,4-Methylendioxy-benzylamino)-1-methyl-3-propyl-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-yl)-cyclohexyl-1-yl]-  
 essigsäuremethylester.

[0067] Analog erhält man durch Umsetzung von Benzylamin mit 3-[7-Chlor-1-methyl-3-propyl-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-yl]-propionsäuremethylester 10  
 3-[7-Benzylamino-1-methyl-3-propyl-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-yl]-propionsäuremethylester;  
 mit 4-[7-Chlor-1-methyl-3-propyl-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-yl]-buttersäuremethylester  
 4-[7-Benzylamino-1-methyl-3-propyl-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-yl]-buttersäuremethylester;  
 mit 5-[7-Chlor-1-methyl-3-propyl-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-yl]-valeriansäuremethylester  
 5-[7-Benzylamino-1-methyl-3-propyl-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-yl]-valeriansäuremethylester.

[0068] Analog erhält man durch Umsetzung von "A" 15  
 mit 4-[7-Chlor-1-methyl-3-propyl-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-yl]-cyclohexancarbonsäuremethylester  
 4-[7-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-1-methyl-3-propyl-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-yl]-cyclohexancarbonsäure-  
 remethylester  
 und durch Umsetzung von 3,4-Methylendioxybenzylamin 20  
 4-[7-(3,4-methylendioxy-benzylamino)-1-methyl-3-propyl-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-yl]-cyclohexancarbonsäure-  
 remethylester.

## Beispiel 2

[0069] 4,3 g 3-[7-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-1-methyl-3-propyl-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-yl]-propionsäuremethylester werden in 30 ml Tetrahydrofuran (THF) gelöst und nach Zugabe von 10 ml 10%iger NaOH 8 Stunden bei 60° gerührt. Nach Zugabe von 10%iger HCl werden die ausgefallenen Kristalle abgetrennt und aus Methanol umkristallisiert. Man erhält 3,7 g 3-[7-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-1-methyl-3-propyl-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-yl]-propionsäure, F. 178°. 25

[0070] Durch Eindampfen mit der äquivalenten Menge methanolischer Kalilauge erhält man das Kaliumsalz der Säure 30 als amorphes Pulver.

[0071] Analog erhält man aus den in Beispiel 1 aufgeführten Estern die Verbindungen  
 2-[7-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-1-methyl-3-propyl-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-yl]-essigsäure,  
 3-[7-(3,4-Methylendioxy-benzylamino)-1-methyl-3-propyl-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-yl]-propionsäure,  
 4-[7-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-1-methyl-3-propyl-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-yl]-buttersäure, F. 152°; 35  
 4-[7-(3,4-Methylendioxy-benzylamino)-1-methyl-3-propyl-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-yl]-buttersäure, F. 172°;  
 5-[7-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-1-methyl-3-propyl-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-yl]-valeriansäure, F. 159°;  
 5-[7-(3,4-Methylendioxy-benzylamino)-1-methyl-3-propyl-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-yl]-valeriansäure, Ethanolamin-Salz, F. 160°;  
 7-[7-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-1-methyl-3-propyl-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-yl]-heptansäure, 40  
 7-[7-(3,4-Methylendioxy-benzylamino)-1-methyl-3-propyl-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-yl]-heptansäure,  
 2-[4-(7-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-1-methyl-3-propyl-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-yl)-cyclohexyl-1-yl]-  
 essigsäure,  
 2-[4-(7-(3,4-Methylendioxy-benzylamino)-1-methyl-3-propyl-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-yl)-cyclohexyl-1-yl]-  
 essigsäure, 45  
 3-[7-Benzylamino-1-methyl-3-propyl-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-yl]-propionsäure,  
 4-[7-Benzylamino-1-methyl-3-propyl-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-yl]-buttersäure,  
 5-[7-Benzylamino-1-methyl-3-propyl-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-yl]-valeriansäure, F. 185°;  
 4-[7-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-1-methyl-3-propyl-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-yl]-cyclohexancarbon-  
 säure, 50  
 4-[7-(3,4-methylendioxy-benzylamino)-1-methyl-3-propyl-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-yl]-cyclohexancarbonsäure.

[0072] Analog erhält man die Verbindungen  
 5-[7-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-1-methyl-3-isopropyl-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-yl]-valeriansäure, Cyclohexylamin-Salz, F. 148°;  
 4-[7-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-1-methyl-3-ethyl-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-yl]-buttersäure, F. 176°; 55  
 4-[7-(3,4-Methylendioxy-benzylamino)-1-methyl-3-ethyl-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-yl]-buttersäure, F. 187°;  
 4-[7-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-1-ethyl-3-methyl-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-yl]-buttersäure, F. 206°;  
 4-[7-(3,4-Methylendioxy-benzylamino)-1-ethyl-3-methyl-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-yl]-buttersäure, F. 177°;  
 4-[7-Benzylamino-1-methyl-3-ethyl-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-yl]-buttersäure, F. 208°;  
 4-[7-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-1-methyl-3-methyl-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-yl]-buttersäure, F. 250°; 60  
 4-[7-(3,4-Methylendioxy-benzylamino)-1-methyl-3-methyl-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-yl]-buttersäure, F. 225°;  
 4-[7-Benzylamino-1-methyl-3-methyl-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-yl]-buttersäure, F. 201°;  
 5-[7-(4-Methoxy-benzylamino)-1-methyl-3-propyl-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-yl]-valeriansäure, F. 160°;  
 5-[7-(3-Methoxy-benzylamino)-1-methyl-3-propyl-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-yl]-valeriansäure, F. 141°;  
 5-[7-(4-Chlor-benzylamino)-1-methyl-3-propyl-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-yl]-valeriansäure, F. 148°; 65  
 5-[7-(3-Chlor-benzylamino)-1-methyl-3-propyl-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-yl]-valeriansäure, F. 151°;

# DE 101 04 095 A 1

## Beispiel 3

5 [0073] Eine Mischung von 1,8 g 4-[7-Chlor-1-methyl-3-propyl-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-yl]-phenylcarbonsäuremethyleneester ("B") und 1,5 g 3-Chlor-4-methoxy-benzylamin in 20 ml N-Methylpyrrolidon wird 4 Stunden auf 110° erwärmt. Nach dem Abkühlen wird wie üblich aufgearbeitet. Man erhält 2,2 g 4-[7-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-1-methyl-3-propyl-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-yl]-benzoësäuremethyleneester.

10 [0074] Analog Beispiel 2 erhält man aus 1,2 g des Esters daraus 1,0 g 4-[7-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-1-methyl-3-propyl-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-yl]-benzoësäure, Ethanolamin-Salz, F. 139°.

15 [0075] Analog Beispiel 1 erhält man aus "B" und 3,4-Methylendioxybenzylamin 4-[7-(3,4-Methylendioxy-benzylamino)-1-methyl-3-propyl-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-yl]-benzoësäuremethyleneester und daraus durch Esterhydrolyse 4-[7-(3,4-Methylendioxy-benzylamino)-1-methyl-3-propyl-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-yl]-benzoësäure.

20 [0076] Analog erhält man die Verbindung 4-[7-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-1-methyl-3-propyl-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-yl]-phenylessigsäure, Glucaminsalz, F. 114° und 4-[7-(3,4-Methylendioxy-benzylamino)-1-methyl-3-propyl-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-yl]-phenylessigsäure.

## Beispiel 4

20 [0077] 1 Äquivalent 3-[7-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-1-methyl-3-propyl-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-yl]-propionsäure und 1,2 Äquivalente Thionylchlorid werden 2 Stunden in Dichlormethan gerührt. Das Lösungsmittel wird entfernt und man erhält 3-[7-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-1-methyl-3-propyl-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-yl]-propionsäurechlorid.

25 [0078] Man überführt in wässriges Ammoniak, führt eine Stunde und erhält nach üblicher Aufarbeitung 3-[7-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-1-methyl-3-propyl-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-yl]-propionsäureamid.

## Beispiel 5

30 [0079] 1 Äquivalent DMF und 1 Äquivalent Oxalylchlorid werden bei 0° in Acetonitril gelöst. Danach wird 1 Äquivalent 3-[7-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-1-methyl-3-propyl-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-yl]-propionsäureamid zugegeben. Es wird eine Stunde nachgerührt. Nach üblicher Aufarbeitung erhält man 3-[7-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-1-methyl-3-propyl-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-yl]-propionitril.

## Beispiel 6

35 [0080] Analog den Beispielen 1, 2 und 3 erhält man durch Umsetzung der entsprechenden Chlor-pyrimidinderivate mit 3,4-Ethylendioxybenzylamin die nachstehenden Carbonsäuren 4-[7-(3,4-Ethylendioxy-benzylamino)-1-methyl-3-propyl-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-yl]-buttersäure, 3-[7-(3,4-Ethylendioxy-benzylamino)-1-methyl-3-propyl-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-yl]-propionsäure, 5-[7-(3,4-Ethylendioxy-benzylamino)-1-methyl-3-propyl-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-yl]-valeriansäure, 7-[7-(3,4-Ethylendioxy-benzylamino)-1-methyl-3-propyl-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-yl]-heptansäure, 2-[4-(7-(3,4-Ethylendioxy-benzylamino)-1-methyl-3-propyl-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-yl]-cyclohexyl-1-yl]-essigsäure, 45 4-[7-(3,4-Ethylendioxy-benzylamino)-1-methyl-3-propyl-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-yl]-cyclohexancarbonsäure, 4-[7-(3,4-Ethylendioxy-benzylamino)-1-methyl-3-propyl-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-yl]-benzoësäure, 4-[7-(3,4-Ethylendioxy-benzylamino)-1-methyl-3-propyl-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-yl]-benzoësäure, 4-[7-(3,4-Ethylendioxy-benzylamino)-1-methyl-3-propyl-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-yl]-phenylessigsäure.

50 [0081] Analog erhält man durch Umsetzung mit 3,4-Dichlorbenzylamin die nachstehenden Verbindungen 4-[7-(3,4-Dichlorbenzylamino)-1-methyl-3-propyl-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-yl]-buttersäure, F. 209°; 3-[7-(3,4-Dichlorbenzylamino)-1-methyl-3-propyl-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-yl]-propionsäure, 5-[7-(3,4-Dichlorbenzylamino)-1-methyl-3-propyl-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-yl]-valeriansäure, 7-[7-(3,4-Dichlorbenzylamino)-1-methyl-3-propyl-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-yl]-heptansäure, 2-[4-(7-(3,4-Dichlorbenzylamino)-1-methyl-3-propyl-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-yl]-cyclohexyl-1-yl]-essigsäure, 55 4-[7-(3,4-Dichlorbenzylamino)-1-methyl-3-propyl-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-yl]-cyclohexancarbonsäure, 4-[7-(3,4-Dichlorbenzylamino)-1-methyl-3-propyl-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-yl]-benzoësäure, 4-[7-(3,4-Dichlorbenzylamino)-1-methyl-3-propyl-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-yl]-phenylessigsäure.

60 [0082] Analog erhält man durch Umsetzung mit 3-Chlor-4-ethoxybenzylamin die nachstehenden Verbindungen 4-[7-(3-Chlor-4-ethoxy-benzylamino)-1-methyl-3-propyl-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-yl]-buttersäure, 3-[7-(3-Chlor-4-ethoxy-benzylamino)-1-methyl-3-propyl-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-yl]-propionsäure, 5-[7-(3-Chlor-4-ethoxy-benzylamino)-1-methyl-3-propyl-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-yl]-valeriansäure, 7-[7-(3-Chlor-4-ethoxy-benzylamino)-1-methyl-3-propyl-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-yl]-heptansäure, 2-[4-(7-(3-Chlor-4-ethoxy-benzylamino)-1-methyl-3-propyl-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-yl]-cyclohexyl-1-yl]-essigsäure, 65 4-[7-(3-Chlor-4-ethoxy-benzylamino)-1-methyl-3-propyl-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-yl]-cyclohexancarbonsäure, 4-[7-(3-Chlor-4-ethoxy-benzylamino)-1-methyl-3-propyl-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-yl]-benzoësäure, 4-[7-(3-Chlor-4-ethoxy-benzylamino)-1-methyl-3-propyl-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-yl]-phenylessigsäure.

70 [0083] Analog erhält man durch Umsetzung mit 3-Chlor-4-isopropoxybenzylamin die nachstehenden Verbindungen

# DE 101 04 095 A 1

4-[7-(3-Chlor-4-isopropoxy-benzylamino)-1-methyl-3-propyl-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-yl]-buttersäure,  
3-[7-(3-Chlor-4-isopropoxy-benzylamino)-1-methyl-3-propyl-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-yl]-propionsäure,  
5-[7-(3-Chlor-4-isopropoxy-benzylamino)-1-methyl-3-propyl-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-yl]-valeriansäure,  
7-[7-(3-Chlor-4-isopropoxy-benzylamino)-1-methyl-3-propyl-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-yl]-heptansäure,  
2-(4-[7-(3-Chlor-4-isopropoxy-benzylamino)-1-methyl-3-propyl-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-yl]-cyclohexyl-1-yl)-  
essigsäure,  
4-[7-(3-Chlor-4-isopropoxy-benzylamino)-1-methyl-3-propyl-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-yl]-cyclohexancarbon-  
säure,  
4-[7-(3-Chlor-4-isopropoxy-benzylamino)-1-methyl-3-propyl-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-yl]-benzoësäure,  
4-[7-(3-Chlor-4-isopropoxy-benzylamino)-1-methyl-3-propyl-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-yl]-phenylessigsäure. 10

## Beispiel 7

[0084] Analog den Beispielen 1 und 2 erhält man die Verbindung  
[7-(3-Chloro-4-methoxy-benzylamino)-1-methyl-3-propyl-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-yl]methoxy]-essigsäure, Et-  
hanolaminsalz, F. 138°. 15

[0085] Die nachfolgenden Beispiele betreffen pharmazeutische Zubereitungen:

## Beispiel A

### Injektionsgläser

20

[0086] Eine Lösung von 100 g eines Wirkstoffes der Formel I, 100 g des Nitrats und 5 g Dinatriumhydrogenphosphat  
wird in 3 l zweifach destilliertem Wasser mit 2 n Salzsäure auf pH 6,5 eingestellt, steril filtriert, in Injektionsgläser ab-  
gefüllt, unter sterilen Bedingungen lyophilisiert und steril verschlossen. Jedes Injektionsglas enthält 5 mg jedes Wirk-  
stoffes. 25

## Beispiel B

### Suppositorien

30

[0087] Man schmilzt ein Gemisch von 20 g eines Wirkstoffes der Formel I, von 20 g eines Nitrats mit 100 g Sojalecithin  
und 1400 g Kakaobutter, gießt in Formen und läßt erkalten. Jedes Suppositorium enthält 20 mg jedes Wirkstoffes.

## Beispiel C

35

### Lösung

40

[0088] Man bereitet eine Lösung aus 1 g eines Wirkstoffes der Formel I, 1 g eines Nitrats, 9,38 g  $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ ,  
28,48 g  $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$  und 0,1 g Benzalkoniumchlorid in 940 ml zweifach destilliertem Wasser. Man stellt auf pH  
6,8 ein, füllt auf 1 l auf und sterilisiert durch Bestrahlung. Diese Lösung kann in Form von Augentropfen verwendet wer-  
den.

## Beispiel D

45

### Salbe

[0089] Man mischt 500 mg eines Wirkstoffes der Formel I, 500 mg eines Nitrats mit 99,5 g Vaseline unter aseptischen  
Bedingungen. 50

## Beispiel E

55

### Tabletten

[0090] Ein Gemisch von 1 kg Wirkstoff der Formel I, 1 kg eines Nitrats, 4 kg Lactose, 1,2 kg Kartoffelstärke, 0,2 kg  
Talk und 0,1 kg Magnesiumstearat wird in üblicher Weise zu Tabletten verpreßt, derart, daß jede Tablette 10 mg jedes  
Wirkstoffes enthält.

## Beispiel F

60

### Dragees

65

[0091] Analog Beispiel E werden Tabletten geprägt, die anschließend in üblicher Weise mit einem Überzug aus Sac-  
charose, Kartoffelstärke, Talk, Tragant und Farbstoff überzogen werden.

# DE 101 04 095 A 1

## Beispiel G

### Kapseln

5 [0092] 2 kg Wirkstoff der Formel I und 2 kg eines Nitrats werden in üblicher Weise in Hartgelatinekapseln gefüllt, so daß jede Kapsel 20 mg jedes Wirkstoffs enthält.

## Beispiel H

10

### Ampullen

[0093] Eine Lösung von 1 kg Wirkstoff der Formel I und 1 kg eines Nitrats in 60 l zweifach destilliertem Wasser wird steril filtriert, in Ampullen abgefüllt, unter sterilen Bedingungen lyophilisiert und steril verschlossen. Jede Ampulle enthält 10 mg jedes Wirkstoffs.

15

## Beispiel I

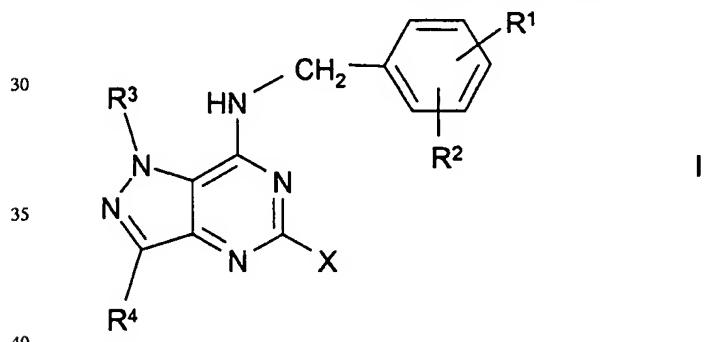
### Inhalations-Spray

20 [0094] Man löst 14 g Wirkstoff der Formel I und 14 g eines Nitrats in 10 l isotonischer NaCl-Lösung und füllt die Lösung in handelsübliche Sprühgefäße mit Pump-Mechanismus. Die Lösung kann in Mund oder Nase gesprührt werden. Ein Sprühstoß (etwa 0,1 ml) entspricht einer Dosis von etwa 0,14 mg jedes Wirkstoffs.

## Patentansprüche

25

### 1. Pharmazeutische Formulierung enthaltend mindestens eine Verbindung der Formel I



worin

R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> jeweils unabhängig voneinander H, A, OH, OA oder Hal,  
R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> zusammen auch Alkylen mit 3-5 C-Atomen, -O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>2</sub>-, -O-CH<sub>2</sub>-O- oder -O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O-,

R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> jeweils unabhängig voneinander H oder A,  
X einfach durch R<sup>8</sup> substituiertes R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> oder R<sup>7</sup>,

R<sup>5</sup> lineares oder verzweigtes Alkylen mit 1-10 C-Atomen, worin eine oder zwei CH<sub>2</sub>-Gruppen durch -CH=CH-Gruppen, O, S oder SO ersetzt sein können,

R<sup>6</sup> Cycloalkyl oder Cycloalkylalkylen mit 5-12 C-Atomen,

R<sup>7</sup> Phenyl oder Phenylmethyl,

R<sup>8</sup> COOH, COOA, CONH<sub>2</sub>, CONHA, CON(A)<sub>2</sub> oder CN,

A Alkyl mit 1 bis 6 C-Atomen und

Hal F, Cl, Br oder I

bedeuten,

und/oder deren physiologisch unbedenklichen Salze und/oder Solvate und mindestens ein Nitrat zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Angina, Bluthochdruck, pulmonalem Hochdruck, congestivem Herzversagen (CHF), chronischer obstruktiver pulmonaler Krankheit (COPD), Cor pulmonale, Rechtsherzinsuffizienz, Atherosklerose, Bedingungen verminderter Durchgängigkeit der Herzgefäße, peripheren vaskulären Krankheiten, Schlaganfall, Bronchitis, allergischem Asthma, chronischem Asthma, allergischer Rhinitis, Glaucom, Irritable Bowel Syndrome, Tumoren, Niereninsuffizienz und Leberzirrhose.

2. Pharmazeutische Formulierung nach Anspruch 1, enthaltend mindestens eine Verbindung der Formel I gemäß Anspruch 1, worin X durch COOH, COOA, CONH<sub>2</sub>, CONA<sub>2</sub>, CONHA oder CN substituiertes R<sup>5</sup>, Phenyl oder Phenylmethyl bedeutet.

3. Pharmazeutische Formulierung nach Anspruch 1, enthaltend mindestens eine Verbindung der Formel I gemäß Anspruch 1, worin

R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> zusammen Alkylen mit 3-5 C-Atomen, -O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, -O-CH<sub>2</sub>-O- oder -O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O,  
X durch COOH, COOA, CONH<sub>2</sub>, CONA<sub>2</sub>, CONHA oder CN substituiertes R<sup>5</sup>, Phenyl oder Phenylmethyl bedeuten.

# DE 101 04 095 A 1

4. Pharmazeutische Formulierung nach Anspruch 1, enthaltend mindestens eine Verbindung der Formel I gemäß Anspruch 1, worin  
 $R^1, R^2$  jeweils unabhängig voneinander H, A, OH, OA oder Hal,  
 $R^1$  und  $R^2$  zusammen auch Alkylen mit 3-5 C-Atomen, -O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, -O-CH<sub>2</sub>-O- oder -O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O,  
X durch COOH, COOA, CONH<sub>2</sub>, CONA<sub>2</sub>, CONHA oder CN substituiertes  $R^3$ , Phenyl oder Phenylmethyl bedeuten. 5

5. Pharmazeutische Formulierung nach Anspruch 1, enthaltend mindestens eine Verbindung der Formel I gemäß Anspruch 1, worin  
 $R^1, R^2$  jeweils unabhängig voneinander H, A, OH, OA oder Hal,  
 $R^1$  und  $R^2$  zusammen auch Alkylen mit 3-5 C-Atomen, -O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, -O-CH<sub>2</sub>-O- oder -O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O,  
X einfach durch  $R^8$  substituiertes Alkylen mit 2-5 C-Atomen, Cyclohexyl, Phenyl oder Phenylmethyl, 10  
 $R^3$  Alkyl mit 1-6 C-Atomen,  
 $R^4$  Alkyl mit 1-6 C-Atomen,  
 $R^8$  COOH oder COOA,  
A Alkyl mit 1 bis 6 C-Atomen,  
Hal F, Cl, Br oder I 15  
bedeuten.

6. Pharmazeutische Formulierung nach Anspruch 1, enthaltend mindestens eine Verbindung der Formel I gemäß Anspruch 1, worin  
 $R^1, R^2$  jeweils unabhängig voneinander H, A, OH, OA oder Hal,  
 $R^1$  und  $R^2$  zusammen auch Alkylen mit 3-5 C-Atomen, -O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, -O-CH<sub>2</sub>-O- oder -O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O, 20  
 $R^3$  Alkyl mit 1-6 C-Atomen,  
 $R^4$  Alkyl mit 1-6 C-Atomen,  
X -(CH<sub>2</sub>)<sub>2-5</sub>-R<sup>8</sup>, worin eine CH<sub>2</sub>-Gruppe durch O ersetzt sein kann, 4-R<sup>8</sup>-Cyclohexyl, 4-R<sup>8</sup>-Phenyl oder 4-(R<sup>8</sup>-Methyl)-phenyl,  
 $R^8$  COOH oder COOA 25  
bedeuten.

7. Pharmazeutische Formulierung nach Anspruch 1, enthaltend mindestens eine Verbindung der Formel I gemäß Anspruch 1 ausgewählt aus der Gruppe  
(a) 5-[7-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-1-methyl-3-propyl-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-yl]-pentansäure; 30  
(b) 4-[7-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-1-methyl-3-propyl-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-yl]-benzoësäure;  
(c) 4-[7-(3,4-Methylendioxy-benzylamino)-1-methyl-3-propyl-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-yl]-buttersäure; 35  
(d) 5-[7-(Benzylamino)-1-methyl-3-propyl-1H-pyrazolo[4,3-d]-pyrimidin-5-yl]-pentansäure;  
(e) [7-(3-Chloro-4-methoxy-benzylamino)-1-methyl-3-propyl-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-ylmethoxy]-essigsäure.

8. Pharmazeutische Formulierung nach Anspruch 1, enthaltend [7-(3-Chloro-4-methoxy-benzylamino)-1-methyl-3-propyl-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-ylmethoxy]-essigsäure, Ethanolaminsalz. 40

9. Pharmazeutische Formulierung nach den Ansprüchen 1 bis 8, worin das Nitrat ausgewählt ist aus der Gruppe Pentaerythrittetra-, Pentaerythrittri-, Pentaerythritldi-, Pentaerythritlmononitrat, Isosorbidmononitrat, Isosorbidninitrat, Glyceroltrinitrat.

10. Pharmazeutische Formulierung nach Anspruch 9, worin das Nitrat Pentaerythrittetranitrat, Isosorbidmononitrat, Isosorbidninitrat, Glyceroltrinitrat bedeutet. 45

11. Pharmazeutische Formulierung nach Anspruch 10, worin das Nitrat Pentaerythritltetranitrat bedeutet.

12. Pharmazeutische Formulierung nach einem der vorhergehenden Ansprüche enthaltend einen oder mehrere Träger- und/oder Hilfsstoffe.

13. Pharmazeutische Zubereitung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 12 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von pulmonalem Hochdruck, congestivem Herzversagen (CHF), chronischer obstruktiver pulmonaler Krankheit (COPD), Cor pulmonale und/oder Rechtsherzinsuffizienz. 50

14. Set (Kit), bestehend aus getrennten Packungen von  
(a) einer wirksamen Menge an [7-(3-Chloro-4-methoxy-benzylamino)-1-methyl-3-propyl-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-ylmethoxy]-essigsäure, Ethanolaminsalz und  
(b) einer wirksamen Menge eines Nitrats. 55

15. Set (Kit), bestehend aus getrennten Packungen von  
(a) einer wirksamen Menge an [7-(3-Chloro-4-methoxy-benzylamino)-1-methyl-3-propyl-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-ylmethoxy]-essigsäure, Ethanolaminsalz und  
(b) einer wirksamen Menge eines Nitrats, zur Behandlung von pulmonalem Hochdruck, congestivem Herzversagen (CHF), chronischer obstruktiver pulmonaler Krankheit (COPD), Cor pulmonale und/oder Rechts-herzinsuffizienz. 60